Aus der Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
von Prof. Dr. Max Joseph, Berlin.

Ist durch die Malariabehandlung der Syphilis ein Fortschritt in der Prognose der Lues erzielt?

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Ewald Jaffe
aus Plauen i. V.

Tag der Promotion: 25. 9. 1929.

Druck von Gebrüder Hoffmann, Charlottenburg, Schillerstaße 44

522

Gedruckt mit Genehmigung

der

Medizinischen Fakultät der Universität Berlin.

Dekan: Prof. Dr. v. Eicken

Referent: Prof. Dr. Arndt.

Meinen lieben Eltern

In seinen Erinnerungen zum zwanzigsten Jahrestage der Entdeckung der Spirochaeta pallida durch Schaudinn als Erzeugerin der Lues bemerkt Erich Hoffmann mit Recht, daß von diesem Zeitpunkt an eine neue Blütezeit der Syphilidologie begann, wie sie wohl vorher niemand geahnt hätte. Nicht nur in pathologisch-anatomischer Hinsicht, infolge der Auffindung der Silbermethode in Schnitten, sondern vor allem auch in therapeutischer Hinsicht. Hier war es besonders die aufsehenerregende Entdeckung des Salvarsans als Spezifikum zur schnellen Abtötung der Spirochäten durch Ehrlich, daß ja nun zusammen mit der alten Hydrargyrum- und Jodtherapie und dem späteren Wismut auf lange Zeit hinaus die bedeutsamste und in vielen Fällen auch zufriedenstellendste Therapie der Lues wurde.

Aber in einer großen Anzahl von Fällen stellte es sich doch heraus, daß ein dauernder Erfolg, eine endgültige Heilung auch bei gründlicher spezifischer Therapie nicht zu erzielen war. Dank der genialen Entdeckung der Blutreaktion durch August von Wassermann konnte man feststellen, daß viele klinisch ausgeheilte Patienten eine positive Reaktion des Blutes aufwiesen, nicht unerheblich sind die Fälle von Neuro- und anderen Rezidiven, plötzliches unerwartetes, spätes Auftreten von Tertiär- und metaluetischen Erscheinungen etc.

Da ist nun die vor einigen Jahren von Wagner von Jauregg, dem Wiener Psychiater, angegebene unspezifische, d. h. nur die Abwehrkräfte des Körpers weckende Malariatherapie, zunächst der metaluetischen Erkrankungen, der Tabes, und vor allem der progressiven Paralyse heute im Vordergrunde des Interesses. Bevor ich auf diese Methode, ihre Vor- und Nachteile, Indikationen etc. auf Grund einer Zusammenstellung des Standes der heutigen Erfahrungen mit ihr eingehe, will ich auf die eng mit ihr verbundene Bedeutung der Lumbalpunktion für die Diagnose und Behandlung der Lues, vor allem schon der Frühlues zu sprechen kommen.

Goldscheider und Wittgenstein betonen mit Recht, daß der Syphilidologe mehr als bisher die Liquordiagnostik beachten solle; selbst bei einem dauernd negativen Blut WaR eines Syphilitikers kann Neurolues eintreten. Dreyfuss teilte mit, daß von 107 Kranken mit isolierter Pupillenstörung fast ein drittel negative Serumreaktion aufweisen. Eskuchen fand bei 113 Fällen von Lues cerebrospinalis 33 gleich 29,2% seronegativ; Wittgenstein fand bei der Untersuchung von 210 Tabesfällen sogar 107 seronegative. Auch bei der progressiven Paralyse gehört die negative WaR nicht zu den Seltenheiten. Daraus kann man schließen, daß die negative WaR keinen Aufschluß über das Bestehen einer Neurolues irgend einer Form gibt. — Der Ursprung der Neurolues ist größtenteils in einer meningealen Erkrankung zu suchen. Die Liquorveränderungen der Lues können schon vor Auftreten des ersten Exanthems oder der WaR nachweisbar sein. Wittgenstein konnte bei zwei Fällen von Primäraffekten einen positiven Liquorbefund erheben. Allerdings sind Liquorveränderungen im Frühstadium der Lues oft vorübergehender Natur, sie verschwinden mitunter im Laufe der sich selbst überlassenen Lues durch spontane Heilvorgänge, meist aber durch Allgemeinbehandlung. Auch der Einfluß derselben auf den Liquor wird von verschiedenen Autoren verschieden beurteilt. Dreyfuss ist der Meinung, daß es durch mindestens vier energische Kuren mit einem Intervall von höchstens fünf bis sechs Wochen gelingt, den Liquor normal zu gestalten. Scherber und Albrecht verlangen mindestens drei intensive Kuren, welche einander in drei- bis vierwöchentlichem Abstand folgen müssen. Kyrle hält diese Behandlungsweise für ungenügend. Er hält vor allem ältere Syphilisfälle, die bekanntlich weder die Neigung haben, spontan zur Norm zurückzukehren, noch durch therapeutische Maßnahmen dahin gebracht werden können, für Kandidaten für spätere Nervenerkrankungen. Aus allem Gesagten ergibt sich offenbar schon, wie wesentlich es ist, schon im Frühstadium an die Untersuchung des Liquor durch die Lumbalpunktion heranzugehen.

Erich Hoffmann empfiehlt dies ebenfalls in dem von ihm herausgegebenen Merkblatt. Er empfiehlt sie auch bei Kranken, die ganz früh in Behandlung gekommen sind und anscheinend durch eine starke Frühbehandlung ausgeheilt sind. Am besten

wird diese Untersuchung durch einen kleinen, aber alle Vorsicht erheischenden Eingriff, der allerdings zwei bis drei Tage Bettruhe erfordert, ein halbes bis ein Jahr nach Abschluß der Behandlung ausgeführt. So wird er meistens gut vertragen. Wittgenstein schlägt als Zeitpunkt der Punktionsvornahme vor: Erstens drei Monate nach Beendigung der für ausreichend gehaltenen Kur. Zweitens die besonders wichtige Punktion zwölf Monate nach Abschluß der Behandlung. Sie soll die meningealen Prozesse aufdecken, die sich in der Zwischenzeit entwickelt haben. Drittens die Liquorkontrolle nach zwei bis drei Jahren zur Aufdeckung der seltenen, später einsetzenden Prozesse, die aber auch schon prognostischen Wert für die Späterkrankung des Zentralnervensystems hat. — Die Frage ist nun, wie Bering betont, ob denn jeder Liquorbefund bei Lueskranken, auch schon ein geringer, auf eine Erkrankung des Zentralnervensystems hindeutet. Er berichtet über 1227 Fälle, die liquoruntersucht sind: Erstens unbehandelt 667, davon 459 negative gleich 69%, 208 positive gleich 31%. Zweitens wenig behandelt 405, davon 167 negative gleich 47%, 238 positive gleich 53%. Drittens gut behandelt 179, davon 119 negative gleich 76%, 38 positive gleich 24%.

Man sieht also, daß bei den gut behandelten Fällen die Resultate viel günstiger sind als bei den wenig behandelten.

Erich Hoffmann fand bei unbehandelter sekundärer Lues auch in Fällen mit Leukoderm und Alopecie höchstens 35% positive Liquorfälle, bei Berechnung aller Fälle nur 24%; bei unbehandelter Spätlues war die Zahl der positiven Fälle größer, nämlich 50% und zum Teil darüber. Gut behandelte Fälle aus der Spätlatenz wiesen knapp 10% kranken Liquor auf, ungenügend behandelte Fälle dieser Periode aber in 80% Liquorveränderungen. Bei Lues cerebri, Tabes und Paralyse ergaben sich stets Liquorveränderungen. Aus diesen Zahlen ergibt sich, daß eine maximale gründliche Frühbehandlung mit ein bis drei und mehr Kuren (je nach dem Alter der Infektion) die große Mehrzahl der Syphilitiker vor Liquorveränderungen bewahrt, unterbrochene und ungenügende Behandlung die Liquorerkrankung bis zu 80% heraufreiben kann.

Bering hat in weiteren Beobachtungen andere Erfahrungen gemacht. Er beschreibt eine Gruppe, die sehr intensiv seit Jahren behandelt wird, mindestens acht kombinierte Kuren durchgemacht hat, ein Patient sogar achtzehn Kuren innerhalb sieben Jahren. Alle zeigen einen positiven Liquorbefund als Zeichen der Erkrankung des Zentralnervensystems!

Mit Recht macht Nonne auf die Wichtigkeit der Liquorreaktionen für die Prognose der endgültigen Heilung der Lues aufmerksam. Er spricht sich allerdings gegen eine zu häufige Punktierung während der ersten zwei Jahre nach der Infektion aus, weil allgemein zugegeben wird, daß während dieser Zeit der Liquor sich meistens saniert. Erst nach dieser Zeit kann positiver Liquor als Ausdruck der Neurolues gelten. Er sah mehrere Fälle von Tabes, die klinisch geheilt waren, aber positiven Liquorbefund aufwiesen, diese hatten spätere Rezidive zur Folge. Bei Heilungen, die auch mit einem gleichzeitigen negativen Liquorbefund einhergingen, sah er niemals ein Rezidiv. Die Sanierung des Liquor ist also mit das erstrebenswerteste Ziel der jetzigen Luestherapie. Dieses Ziel kann heute in erster Linie durch die von Wagner v. Jauregg angegebene Malariatherapie erreicht werden.

Wagner v. Jauregg hat diese Therapie zum ersten Male bereits 1917 nach einer viele Jahre dauernden Beobachtung an einem Gesamtmaterial von über zweihundert Paralytikern veröffentlicht. Es handelt sich hier um eine Impfmethode, zu der am besten ein einwandfreier Tertianastamm gebraucht wird. Die Hauptgefahr liegt nämlich in der Behandlung mit Tropikastämmen. Mühlens warnt dringend davor, jemals als Spender ein Individuum zu nehmen, das jemals in den Tropen war. Man soll, wie oben gesagt, nur reine, das heißt zweifelsfreie Tertianastämme verwenden, das Blut täglich kontrollieren, um bei Ueberschwemmung des Blutes mit Malariaparasiten die Kur abbrechen zu können.

Nach H. Reese und K. Peters nimmt man aus der Armvene des Malariablutspenders kurz vor der Höhe des Anfalls 5—10 ccm Blut und defebriniert es mit 0,1 ccm einer 50%igen Dextroselösung in einem sterilen Gefäße. Man nimmt dazu am besten ein auf 37° C. vorgewärmtes Glas, in welchem sich nach

einem Schlagen von 5—10 Minuten das Fibrin völlig abgeschieden hat. Nun gießt man dies Blut wieder in ein vorgewärmtes Reagenzglas, in welchem es abtransportiert werden kann; es ist zweckmäßig, starkes Schütteln zu vermeiden, da sonst die Plasmodien aus den Blutkörperchen austreten und absterben können. Man injiziert dann 0,5 —1,0 ccm des Blutes dem zu behandelnden Kranken subkutan. Man kann aber auch direkt intravenös überimpfen, ohne Defebrinieren, indem das dem Spender aus der Kubitalvene durch die Injektionsspritze mittels Aspiration entnommene Blut dem zu behandelnden Kranken in der Menge von 0,5 bis 2,0 ccm unmittelbar in die Armvene oder eine andere Vene eingespritzt wird. Die Inkubationszeiten schwanken zwischen 10 bis 25 Tagen bei subkutaner und 5—8 Tagen bei intravenöser Injektion. In Wien wird die subkutane Injektion als die gewöhnliche, die intravenöse als die außergewöhnliche Impfart angewandt. Einige Male sah man, in etwa 5% der Fälle, keine Fieberanfälle, selbst nach wiederholten Infektionen auftreten. Es gab sogar Fälle in der Hamburg-Eppendorfer Klinik, die auch nach fünfmaliger Injektion von Malariablut weder Parasiten im Blutbild, noch Temperaturen zeigten. Die Gründe hierfür sind vielleicht, wie auch Kirschbaum hervorhebt, in ungünstiger Blutausbreitung im Unterhautzellgewebe oder in nicht genügender Parasitenzahl zu suchen.

Die Impfmalaria differiert in ihrem Fieberverlauf im klinischen Typus in mehrfacher Hinsicht von dem der natürlichen Malaria. Die Temperaturen erreichen bei den Fieberanfällen, die meist mit Schüttelfrost einsetzen und mit Schweißausbruch enden, in der Regel sehr hohe Werte. Sie werden oft von Fiebertag zu Fiebertag höher, nur bei wenigen Fällen bleit die Temperatursteigerung auf dem Gipfel der Fieberanfälle unter 40°.

Nach Krassnig besteht die Malariakur in 6—12 Fieberanfällen, welche durch Chinin (3—4 Tage 5mal 0,2 pro die, darauf 14 Tage lang 2mal 0,25 pro die) und Neosalvarsan intravenös (6 Injektionen durchschnittlich, im ganzen 3,0) zum Stillstand gebracht werden.

Mühlens gibt für die Behandlung der Malariainfektion folgendes Schema: Sieben Tage Chinin. hydrochloric. je 1,0 per os (morgens und abends je 0,5), dann sechs bis sieben chininfreie

Tage, drei Tage Chinin usw. bis zu einer Chininmenge von ungefähr 15,0 bis 20,0. Es ist notwendig, sich vor jeder Malariaimpfung zu überzeugen, ob Chinin gut vertragen wird, um nicht von einer Chininidiosynkrasie überrascht zu werden. Mühlens vermeidet jede Salvarsanbehandlung. Notwendig ist die peinlichste Ueberwachung der Herztätigkeit, da die Kranken durch die Häufigkeit der Anfälle stark mitgenommen werden. Es ist unbedingt für jeden, der diese Therapie anwendet, eine genaue Kenntnis der Malariasymptomatologie erforderlich. Bei kräftigen Individuen liegt Gefahr meist nicht vor, ältere und dekrepide Patienten sind unbedingt auszuschließen, ebenso bilden nach Schulze Diabetes mellitus, Tuberkulose und schwere organische Veränderungen an Herz und Gefäßapparat eine strenge Kontraindikation. Man hat zuerst geglaubt, daß die Oeffentlichkeit und die Umgebung des Patienten gefährdet sein kann, zumal es in Deutschland Anophelesmücken in großer Anzahl und Ausbreitung gibt, doch ist jetzt durch die ausgezeichnete Arbeit von Joseph Gerstmann in Wien festgestellt, daß die Impfmalaria durch die Anophelesstiche nicht übertragbar ist, die geimpften Patienten also absolut keine Gefahr für die Umgebung bedeuten. Gleichzeitig stellt Gerstmann fest, daß die Impfmalaria in Bezug auf die Chininempfindlichkeit wesentlich von der bei der natürlichen Malaria verschieden ist, man kann erstere schon durch wenige Chinindosen zur völligen und dauernden Heilung bringen.

Auch die oben erwähnte genaue Beobachtung der Herztätigkeit und -beschaffenheit darf nicht daran hindern, beim Vorhandensein einer Aortitis luetica eine Kontraindikation für die Vornahme einer Malariakur zu sehen, nur die schwere Form derselben mit aneurysmatischer Erweiterung, ebenso chronische Myodegeneratio cordis ist wegen der Gefahr der Möglichkeit von Insuffizienzerscheinungen als Kontraindikation unbedingt anzusehen.

G. Scherber und O. Albrecht sahen bei nur einem Fall aus einer großen Anzahl Syphilitiker, die sich wegen ihres positiven Liquorbefundes der Malariakur unterzogen, klinisch auffällige Erscheinungen auftreten. Es zeigten sich bei dem betreffenden Patienten, der im zweiten Jahr der Luesinfektion stand, nach der Malariabehandlung äußerst hartnäckige, schon zweimal rezidivierende Periostitiden des Schädels, die vielleicht an eine durch die

Malariatherapie hervorgerufene lokale Virulenzsteigerung des Syphilisvirus denken lassen. Im übrigen betrachten die genannten Autoren die Malariabehandlung der Lues des Zentralnervensystems als großen Fortschritt. Sie heben hervor, daß die Impfmalaria scheinbar eine spezifisch günstige Wirkung auf die Lues des Nervensystems ausübt. Scherber hat bereits früher mitgeteilt, daß von vier Fällen zwei echte Malaria, aber in ganz geringen und daher nicht wirksamen Anfällen hatten. Dadurch will er demonstrieren, daß weder Typhus, noch Ruhr, noch Wolhynischer Fieber der Impfmalaria gleichzukommen scheinen und keineswegs vor Neurolues zu schützen imstande sind.

Zur Vervollständigung möchte ich einen von Scherber und Albrecht beobachteten Fall aus der großen Anzahl behandelter Metaluetiker anführen:

Karl R., 41 Jahre alt, Platzmeister, Infektion vor 18 Jahren, damals, sowie in den Jahren 1915 und 1922 Hgkuren. Januar 1923 Kopfschmerzen, Schwindelanfälle, Sprachschwierigkeiten. Blut WaR und MR . Liquor: Lymph. 61,3, Sublimat Nonne-Appelt, Sublimat WaR, MR komplett positiv. Goldsol: Paralysekurve. Anisokorie, träge Lichtreaktion, ungleich gesteigerte Reflexe, literale Paraphasie. Psychisch: hypomanisch, euphorisch, leichte Orientierungsstörungen, schwere Merkfähigkeitsdefekte und Ausfälle in kombinatorischen Leistungen. 16.—26. Juli 1923 Malaria, zehn hohe Fieberanfälle mit nachfolgender spezifischer Therapie. Juli 1924: Patient vollkommen ruhig, Rechnen ohne Fehler. R. versieht seinen Dienst auf dem Sportplatz, wo er auch mit der Verwahrung von Wertgegenständen und Geldrechnen beschäftigt ist, seit seiner Entlassung von der Abteilung ohne jede Beanstandung. Lymph. 6,6, Sublimat Nonne-Appelt, Pandy mittelstark positiv, WaR und MR negativ, Goldsol Luens latens Kurve. Der deutlichen Besserung des klinischen Befundes entspricht auch die des Liquor.

Ganz besonders im Verein mit nachfolgender spezifischer Behandlung hat die Malariatherapie die Heilbarkeit der Erkrankung erheblich erweitert. Bei der progressiven Paralyse erreicht die Malariabehandlung, besonders bei initialen Fällen, Erfolge, die praktisch als Heilung angesehen werden können, insofern, wie wir oben gesehen haben, als die Patienten oft ihrem Beruf ohne Beschwerden nachgehen können. Es ist natürlich, daß auch der

Malariabehandlung Grenzen in ihrer Wirksamkeit gesetzt sind, es ist ja nicht gut möglich, definitiv Zerstörtes zu restituieren. Aber das darf keine Kontraindikationen bei sonst gegebenen Voraussetzungen für die Behandlung geben.

So sahen z. B. Mühlens und Kirschbaum nach ihren großen Erfahrungen an etwa dreihundert Paralytikern, daß die unmittelbare intravenöse Infektion von 0,5 –2,0 ccm Blut zum sicheren Ziele führt, ebenso sicher erwies sich aber die subkutane von 2—4 ccm. Sie weisen aber auch hier darauf hin, daß sich für die künstliche Malariabehandlung am besten Tertianablut eignet. Man unterläßt möglichst die Versuche mit Tropikainfektionen, um unangenehmen Ueberraschungen aus dem Wege zu gehen. Es ist also notwendig, wie ja schon oben erwähnt, die Blutinfektion dauernd von Parasitenkennern kontrollieren zu lassen. So verlief z. B. ein Fall in einem Hamburger Krankenhaus letal, indem die Tropikainfektion nach Ueberimpfung von einer scheinbaren Tertiana nicht erkannt worden war. Die später von Mühlens untersuchten Blutpräparate zeigten ungeheure Tropika-Parasitenmengen, und daneben nur wenige Tertianaparasiten.

Kyrle wirft zum ersten Male die Frage auf, ob die Malariakur nicht schon in Fällen der Sekundärperiode und Frühlatenz gute Dienste im Sinne einer sicheren, ja vielleicht rascheren Sanierung der Meningitis zu leisten vermag, als sie sonst erzielt wird. Er behandelte rund hundert Fälle, die sich auf etwa zur Hälfte ältere und alte Lues mit positivem Liquor, mit bereits mehr oder weniger vorgeschrittenen Nervenläsionen, zur anderen Hälfte auf frische sekundäre oder frühlatente Lues mit in der Ueberzahl positivem Liquor beliefen. Die Patienten erhielten nach Vorbehandlung mit 4,0 –6,0 Neosalvarsan 5 ccm Blut eines auf der Höhe der Anfälle befindlichen Kranken intravenös injiziert, worauf in etwa 6—7 Tagen das Fieber einsetzte. Der Typus der Anfälle war unregelmäßig, der tertiane wurde von dem quotidianen Typus noch übertroffen, Temperaturanstiege bis 41° waren keine Seltenheit, desgleichen Schweißausbrüche während des Anfalles. Nach 8–10 Anfällen wird die Malaria durch Neosalvarsan, an das sich interne Chininbehandlung anschloß, kupiert, oder auch durch intravenöse Chinintherapie. Auf jedem dieser Wege wurde die Erkrankung leicht und sicher bei Gaben von Chinin bis 10 g innerhalb 14

Tagen — zum Erlöschen gebracht. Der Eindruck war der einer schweren Krankheit, die Patienten fühlten sich während der Anfälle sehr unwohl, erbrachen, besonders Frauen, es folgte Appetitlosigkeit und starkes Durstgefühl, Das Körpergewicht war nach dem Anfall besonders stark reduziert. Aber die Kranken erholten sich erstaunlich schnell und blühten förmlich auf. Gewichtszunahmen um mehrere Kilogramme gegenüber dem Gewicht vor Beginn der Kur waren an der Tagesordnung. Die Erfolge waren geradezu überraschend, in den letzten sechs Jahren hatte Kyrle keine so gleichmäßig guten und sicheren Ergebnisse von Behandlungsmethoden hinsichtlich ihrer Wirksamkeit auf pathologischen Liquor gehabt, wie bei diesem Verfahren. Das galt sowohl für alte wie für frische Lues. Von den frischeren Luesfällen zeigten alle prompte Beeinflussung des Liquor, z. T. sogar ohne daß die vorangegangene spezifische Behandlung sehr stark gewesen wäre. Mehrfach sank allerdings der Liquor erst nach zwei bis drei Monaten zu normalen Werten, auch der BlutWaR wurde erst nach und nach negativ. Jedenfalls bezeichnet Kyrle die Malariabehandlung als ungeheuer wichtig für die Aufmerksamkeit des Syphilidologen. Er fand in weiteren 250 Fällen älterer Lues (bis über zehn Jahre) mit positivem Liquorbefund die obigen Erfahrungen bestätigt, die Mehrzahl derselben konnte zur Norm zurückgeführt oder doch wesentlich gebessert werden. Natürlich gab es auch einige refraktäre Fälle, aber bei 45 Patienten, die neben der Malariabehandlung eine Neosalvarsankur vollständig durchgemacht hatten, kam weder ein klinisches noch ein serologisches Liquorrezidiv bei sechs Monate bis ein und ein halbes Jahr dauernder Kontrolle vor. Bei weiteren 250 Fällen sekundärer Lues, die Kyrle mit Malariaimpfung behandelte, berichtet er, daß unter 205 Fällen des ersten Krankheitsjahres nur drei Mal Rezidive beobachtet wurden, ein auffallendes Ergebnis, wenn man es mit den häufigen Rezidiven der früheren Behandlungsmethoden vergleicht. Besonders zu berücksichtigen ist aber, daß es sich nur um eine einzige Kur handelt, somit von dem Prinzip der wiederholten Kur abgegangen wurde. Die Behandlung bestand in 3,0 Neosalvarsan in Einzeldosen von 0,45, dann Impfung mit Malaria; nach acht bis zehn Fieberanfällen Kupierung derselben mit Chinin und sofortiger abermaliger Neosalvarsandarreichung, bis zu einer

Gesamtmenge von 3,0—5,0 g. Natürlich stellten die Fieberattakken eine starke Belastung des Herzens dar, wie bereits mehrfach erwähnt, muß die Auswahl in diesem Punkte ganz besonders sorgfältig geschehen. Zwei verlorene Fälle mit marantischem Herzen waren unter fünfhundert Fällen die einzigen dieser Art.

Bering hat das ihm zur Verfügung stehende Material dazu benutzt, die Impfmalaria auch zur Behandlung der Tabes hinzuzuziehen. Eine Heilung war natürlich nicht zu erwarten, aber Bering ging von dem Prinzip aus, die Patienten wieder arbeitsfähig zu machen, was ja gegen die früheren therapeutischen Erfolge ein enormer Fortschritt bedeuten würde. Unter 23 behandelten Patienten wurde in vier Fällen, darunter eine Taboparalyse, die Tabes nicht beeinflußt, in keinem Falle aber trat eine Verschlimmerung ein. Einer Patientin wurde zur Wiederholung der Kur geraten, da die subjektiven Beschwerden sich wieder langsam wieder meldeten. Diese Kranke hatte nur drei Fieberanstiege durchgemacht gegenüber den üblichen acht Anfällen. Dagegen trat in 13 Fällen (fast 60%) eine Besserung ein, sowohl die Reflexe, wie besonders die Ataxie und die Sensibilitätsstörungen wurden günstig beeinflußt. Sechsmal war die Besserung bedeutend, Blasen- und Mastdarmstörungen, sehr schwere Ataxie gingen fast gänzlich zurück, die Kranken wurden nicht nur arbeitsfähig, sondern fühlten sich wie neugeboren. Allen Fällen gemeinsam war die erhebliche Besserung des Allgemeinbefindens. Im allgemeinen wurden acht Anfälle abgewartet. Die Reaktionen begannen schon zwei bis drei Tage vor dem ersten Fieberanstieg mit heftigen Schmerzen in den beteiligten Körperpartien, z. B. waren die lanzinierenden Schmerzen in den unteren Extremitäten nicht selten so heftig, daß sie mit hohen Morphiumdosen niedergehalten werden mußten. Später berichtet Bering über 86 Fälle von Tabes, die er mit Malaria behandelt hat, die ältesten sind schon seit $2^1/_2$ Jahren in seiner Beobachtung. Er berichtet über 65 Fälle von diesen und teilt sie in folgende Gruppen ein: Erstens Kranke mit krisen- und schmerzhaften Zuständen (gastrische Krisen, lanzinierende Schmerzen, Sensibilitätsstörungen). Zweitens Kranke mit Behinderung einzelner Organe (Blasen- und Mastdarmstörungen, ataktischer Gang). Drittens Kranke mit schweren Lähmungserscheinungen. Viertens Kranke mit schweren Sehstörungen.

Von der ersten Gruppe behandelte er zwanzig, vier blieben unbeeinflußt, bei den übrigen trat eine deutliche Besserung ein, die Hälfte der Patienten verlor ihre Beschwerden gänzlich. Am besten reagierten die lanzinierenden Schmerzen. Von der zweiten Gruppe wurden bei 34 Patienten Nachuntersuchungen vorgenommen. Bei fünf Fällen wurde kein Einfluß festgestellt, dagegen schien der Prozeß stationär geworden zu sein. 29 weitere Fälle wurden günstig beeinflußt, einige nur wenig, andere aber bedeutend. Leichtere Blasenstörungen verschwanden nicht selten ganz, der Gang besserte sich. Andere Patienten, denen der spastisch-ataktische Gang das Arbeiten erschwerte, konnten ihrem früheren Berufe, z. B. als Bergleute in der Grube, wieder nachgehen. Von der dritten Gruppe wurden acht Fälle behandelt. Bei allen lagen schwerste Lähmungserscheinungen vor; eine Verschlechterung konnte in keinem Falle beobachtet werden. Drei Fälle mit ganz erheblichen Gehstörungen wiesen eine bedeutende Besserung auf, welche schon zwei Jahre anhält. Jedenfalls ist der Prozentsatz der gebesserten Fälle, wie schon oben erwähnt, sehr hoch.

Nonne ist skeptischer als Bering, er hat 36 Fälle von Tabes mit Malaria geimpft, sah zwar in einigen Fällen eine bedeutende Besserung eintreten, dieselbe ging aber nicht über das hinaus, was er auch sonst bei klinischer Behandlung gesehen hat. Er weist zwar darauf hin, daß Patienten mit Aortitis luetica die Anfälle gut überstanden haben, meint aber, der Liquor werde durch die Kur nicht mehr beeinflußt als ohne dieselbe.

Um wieder zur Behandlung der progressiven Paralyse mit Malaria zurückzukehren, sei erwähnt, daß von einzelnen Seiten das Salvarsan als Abschluß der Behandlung abgelehnt wird. B. Dattner hat deshalb vier Serien von je 30 Kranken jedesmal in anderer Weise im Anschluß an die Malariakur nachbehandelt. Serie I und III machten eine Salvarsankur nach der Malariabehandlung durch, und zwar 20 Tage 0,15 g Salvarsan pro die. Serie II erhielt kein Salvarsan nach der Malariabehandlung. Serie IV machte eine Salvarsankur durch wie I und III, aber vor der Injektion wurden jedesmal 20—25 ccm Liquor entfernt. Das Ergebnis war folgendes: Die malariabehandelten Paralytiker, die ohne Salvarsanbehandlung geblieben waren, wiesen eine beträcht-

lich geringere Anzahl von Vollremissionen auf, als die mit Salvarsan behandelten. Sie sind auch in höherem Maße einem Rezidiv ausgesetzt. Daher ist es wohl zu erwägen, ob nicht eine Steigerung der Salvarsandosen von 3,5 auf 5,0 g angezeigt wäre. Der Wert der oben erwähnten Liquordrainage ist zweifelhaft, im Vergleich zu der üblichen Salvarsanbehandlung, ebenso die fraktionierte und auf kurze Zeit zusammengedrängte Salvarsantherapie.

Auch Wagner v. Jauregg schließt an die Malariakur eine Salvarsankur an, und zwar in kleinen Dosen (0,1 Sa), andere schließen eine Nachbehandlung mit Hg. oder Wismut.

Neuerdings berichtete Karl v. Brede aus der dermatologischen und medizinischen Klinik in Szeged. Wie schon Kyrle, wie oben erwähnt, vor ihm, ging er dazu über, auch bei der Frühlues die Malariatherapie anzuwenden, besonders bei Fällen mit Liquorveränderungen. Die Patienten wurden mit dem Blute von an Tertiana erkrankten Menschen infiziert, und dann die Wirkung der nun bei ihnen auftretenden Malaria auf die klinischen Symptome der Lues, ferner auf die Spirochäten und auf die spezifischen Veränderungen des Serums wie des Liquors beobachtet. Mit der Verabreichung von Salvarsan wurde bis ein bis zwei Wochen nach der Kupierung der Malaria gewartet, nachdem die unmittelbare Wirkung der Impfmalaria auf die Lues schon beobachtet worden war. Dann gab man den Patienten im Laufe von fünf Wochen je 3—4 g Neosalvarsan, in Einzeldosen von 0,3– 0,45. Die Untersuchung führte man an dreißig Patienten aus. Von diesen mit Impfmalaria behandelten Kranken waren ein seropositiver und zwei seronegative Primäraffekte, ein Primäraffekt mit sekundärem Exanthem, neun sekundäre Exantheme, ein ulzero-serpiginöser und zwei tubero-serpinöse tertiäre Hautprozesse, drei Fälle von Tabes dorsalis, schließlich elf Kranke in einem späteren Latenzstadium. Die bereits beim Auftreten des zweiten und dritten Anfalles zu konstatierende Besserung äußerte sich in Verminderung der Infiltration und Beginn der Epithelisierung. Die Zahl der Spirochäten nahm nach dem 5. -6. Anfalle deutlich ab, und nach dem 10. Anfall konnte man nur noch in einem Fall, und zwar erst nach Skarifikation der bereits ganz epithelisierten Fläche im Reizserum Spriochäten nachweisen. Man hatte es also mit einem Erfolg zu tun, der bei weitem die Erfolge von 2 - 3 Hg. salicyl.

Injektionen oder 10—12 Einreibungen von Ugt. ciner. in der gleichen Zeit übertraf. In zwei Fällen aber erschien etwa eine Woche nach der Kupierung der Malaria ein zwar atypisches, aber zweifellos luetisches Sekundärexanthem. Besonderes Interesse erregte ein seronegativer Primäraffekt, bei dem unter der Malariakur nicht nur die Sklerose heilte, sondern auch die Infiltration der Drüsen verschwand, aus denen früher mittels Punktion Spirochäten gewonnen werden konnten. In diesem Falle blieb auch die WaR bis ans Ende der Kupierung mit Chinin negativ, sodaß noch im seronegativen Stadium Neosalvarsan gegeben werden konnte. Doch muß man sich betreffs der Wirkung der Malariatherapie auf die Lues als Allgemeinerkrankung skeptischer aussprechen, das zeitliche Erscheinen der Sekundärsymptome wird wohl nur ausnahmsweise verhindert. Auffallend günstig wirkt die Malariatherapie auf die Sekundärerscheinungen. Dies wurde von zehn beobachteten Patienten bei neun festgestellt. Hier hilft die reine Malariatherapie am besten im Gegensatz zu den anderen Erscheinungsformen. Die Spirochäten im Reizserum nehmen bereits nach dem ersten Anfall ab, nach dem vierten bis fünften waren sie völlig verschwunden, doch bezieht sich nach v. Brede s Erfahrungen die günstige Wirkung im sekundären Stadium der Lues leider nur auf Haut- und Schleimhauterscheinungen; weder war in der allgemeinen Adenopathie eine Besserung wesentlicher Art festzustellen, noch wurde die WaR unmittelbar nach der Kupierung der Malaria verändert. Als Beweis erwähnt v. Brede zwei Fälle, in denen das Exanthem während der Malariakur verschwand, bald danach trat aber, wie schon oben angeführt, ein zwar atypisches, doch ein entschieden luetisches Rezidivexanthem auf. Auch sonst hat er bei Primäraffekten und Sekundärerscheinungen Rezidive nach Malariatherapie erlebt, die, wie er meint, noch größer wären, wenn nicht eine Woche nach Kupierung der Malaria Neosalvarsan eingeleitet worden wäre. In einem Falle von Sekundärexanthem war die Malariakur erfolglos, das papulöse Exanthem nahm sogar an Ausbreitung zu, im Reizserum waren stets Spirochäten reichlich vorhanden. Diese verschwanden aber, nachdem nach der Kupierung der Malaria dreimal 0,3 Neosalvarsan gegeben worden war.

Die Heilwirkung der Malaria auf die tertiären Prozesse läßt sich ungefähr, was die Wirkung anbelangt, mit der auf die Sekundärerscheinungen auf eine Stufe stellen. Von Brede be-

schreibt einen ulzero-serpiginösen Prozeß von Handflächengröße bei einer 50jährigen Frau, der nach dem 11. Malariaanfall ganz überhäutet war. Hier trat die Heilung so schnell ein, wie sie in so kurzer Zeit (12 Tagen) nur nach energischen Salvarsan-Jod, oder Salvarsan-Bismutkuren vorkommt. Die Ergebnisse dieser Versuche beweisen zweifellos, daß die Impfmalaria auch ohne vorherige Anwendung irgend eines Antisyphilitikums in der Mehrzahl der Fälle die Frühlues in allen ihren klinischen Symptomen günstig beeinflussen kann. In acht bis zwölf Tagen kann die Malariatherapie das Verschwinden der Spirochäten, das Zurückgehen der Hyperämie und Infiltration, die Resorption pathologischer Granulationen und den narbigen Ersatz großer Substanzverluste bewirken. Meist resultiert bei der Malariatherapie ebenso wie bei den metallischen Antisyphilitizis einerseits ein schnelles Schwinden der luetischen Veränderungen, andererseits scheint sie bei nachträglicher Salvarsankur die Patienten vor dem sogenannten Spirillenfieber zu schützen. Die Geschwindigkeit der Wirkung kommt bei Sekundärsymptomen der des Wismuts gleich, bei den Tetriärsymptomen entspricht sie ungefähr der von Wismut und Jod, übertrifft aber jedenfalls die des Quecksilbers. Die günstige Wirkung macht sich leider nur an den manifesten klinischen Symptomen der Lues bemerkbar und ist nicht nur von ephemerem Charakter. Ferner muß man zugeben, daß die Malariatherapie bei der Frühlues bezüglich der Dauernaftigkeit, Gründlichkeit und Beeinflussung der Allgemeininfektion des Organismus durch die Lues hinter der der chemischen Antisyphilitizis zurücksteht. Sie war, allerdings in einem verschwindend kleinen Teil der Fälle, sogar von provokativer Wirkung, wie ja schon mehrfach erwähnt, treten teils frühere, teils spätere atypische Rezidive auf. Dagegen kann man sich von der kombinierten Malaria-Neosalvarsankur guten Erfolg versprechen, die WaR kann nach einer solchen Kur schon nach 1—2 Monaten in der Mehrzahl der Fälle negativ werden; allerdings muß auch hier die antiluetische Behandlung fortgesetzt werden, um Liquor- bezw. Serorezidive zu vermeiden.

Für die moderne Behandlung der Neurolues empfiehlt Wagner von Jauregg ebenfalls die Kombination von Malariatherapie und spezifischer Behandlung. Er empfiehlt zur Nachbehandlung spezifische Kuren mit 3 bis 5 g Salvarsan, wodurch die

Heilungen von 40,6% auf 66% ansteigen, während die Mortalität 18,7% gegen 12% beträgt. Die ältesten und schwersten Fälle sind dieser Gefahr naturgemäß am meisten ausgesetzt. Unter 34 Fällen einer Serie wurde 24mal weitgehende Besserung sowohl im Liquor, wie im Blut konstatiert, doch braucht die klinische Besserung mit der letzteren nicht parallel zu gehen. Bei positivem Liquor kann die Kur nach einem Jahre wiederholt werden.

Der Vollständigkeit halber will ich noch auf die ebenfalls aus der Wagner v. Jauregg'schen Klinik stammenden Versuche mit Rekurrenztherapie im Vergleich zur Malariatherapie der Metalues zu sprechen kommen. Ueber diese berichtet Ludwig Horn. Es wurden an der Wiener Psychiatrischen Klinik von den zur Aufnahme gekommenen Paralytikern je einer mit Malaria, einer mit Rekurrenz geimpft. Jede der beiden Serien umfaßte 33 Fälle. Sechs Monate nach der Impfung wurde das Ausmaß der therapeutischen Wirkung festgestellt. Die Malariaanfälle beider Serien wurden nach Kupierung mit Chinin oder neuerdings auch Plasmochin (nach den Erfahrungen Siolis gibt man 3- bis 4mal 0,02) mit Neosalvarsan 1mal pro Woche in Dosen von 0,3, 0,45 und 4mal 0,6 behandelt. Die Rekurrenstherapie erzielte bedeutend weniger Remissionen als die Malariakur, doch ist auch sie als wirksames therapeutisches Agens anzusehen.

Zusammenfassend kann man wohl sagen, daß durch die Malariatherapie ein ganz erheblicher Fortschritt in der Prognose der Lues erzielt ist. Im Verein mit der spezifischen Behandlung gibt sie im Frühstadium ein schnelleres Verschwinden der klinischen Erscheinungen, eine sichere Gewähr für das Anhalten des seronegativen Stadiums und in zahlreichen Fällen ein Verschontbleiben von den metaluetischen Erkrankungen; bei der Metalues, der Tabes und Paralyse ist die, wie ich versucht habe, auszuführen, von ganz erheblicher Bedeutung. Sie macht den unheilbar scheinenden Patienten wieder zum Menschen, der ohne Beschwerden auf lange Zeit hinaus imstande ist, seinem Beruf, seiner Familienpflicht wieder nachzugehen. Sie ist also, wie Nonne sich ausdrückt, hierbei die Methode der Wahl.

Literatur.

1. Bering, Fr.: Münchener mediz. Wochenschr. 1925, 35.
2. — Münchener mediz. Wochenschr. 1926, 48.
3. — Deutsche mediz. Wochenschr. 1926, 38.
4. — Dermatol. Zeitschr. Bd. 42.
5. v. Brede: Dermatol. Wochenschr. 1926, 39.
6. Dattner: Klin. Wochenschr. 1925, 37.
7 Gerstmann, Jos.: Wien, Springer.
8. Goldscheider u. Wittgenstein: Deutsche med. Wochenschrift 1924, 16.
9. E. Hoffmann: Dermatol. Zeitschrift Bd. 42.
10 — Dermatol. Zeitschrift Bd. 43.
11. Horn, Lud.: Münch. med. Wochenschr. 1926, 47.
12. Kirschbaum Archiv für Psychiatr. u. Nervenkrh. Bd. 93.
13. Kyrle: Archiv für Dermatolog. u. Syphilis Bd. 145.
14. — Wien, Deuticke.
15. — 88. Naturforscherversammlung in Innsbruck.
16. Joseph, Max: Jahreskurse für ärztl. Fortb. 1925, 4.
17. — Jahreskurse für ärztl. Fortb. 1926, 4.
18. — Jahreskurse für ärztl. Fortb. 1927, 4.
19. Krassnig: Mediz. Klinik 1924, 1.
20 Mühlens u. Kirschbaum: Archiv f. Schiffs- u. Tropenhygiene Bd. 28.
21 Nonne: Mediz. Klinik 1925, 49.
23. Reese u. Peters: Mediz. Klinik 1924, 12.
22 — Kongreß d. deutsch. Ges. f. inn. Medizin, April 1926,
24. — Mediz. Klinik 1924, 13.
25. Schreber, G.: 14. Kongr. d. deutsch. dermatol. Ges,
26. Scherber u. Albrecht: Mediz. Klinik 1924, 37.
27. Schulze: Deutsche mediz. Wochenschrift 1925, 45.
28. Wagner v. Jauregg: Kongreß der deutsch. Ges. f. inn. Medizin, April 1926.

Lebenslauf.

Ich, Ewald Jaffe, bin geboren am 24. Okt. 1898 zu Plauen i. V., als Sohn des Kaufmanns Max Jaffe, später in Berlin. Von Ostern 1904 bis November 1916 besuchte ich das Kaiser Friedrich Gymnasium zu Charlottenburg, woselbst ich die Kriegsreifeprüfung ablegte. Vom Januar 1917 bis April 1919 war ich beim Heeresdienst, im Felde als San.-Unteroffizier in Flandern und Frankreich. Von 1919 ab studierte ich in Berlin und Breslau Medizin, legte im Sommer 1920 die ärztliche Vorprüfung und im Frühjahr 1923 das ärztliche Staatsexamen ab. Als Medizinalpraktikant war ich in der 1. medizinischen Klinik und Poliklinik der Charité, (Leitung Geh. Med. Rat Prof. Dr. His) tätig. Seit 1. März 1924 bin ich approbiert, war bis zum 1. November 1924 Volontärassistent in der 1. mediz. Poliklinik der Charité, und von dem gleichen Zeitpunkt Assistent in der Poliklinik für Haut- und Geschlechtskrankh. von Prof. Dr. Max Joseph. Diesen meinen verehrten Chef bin ich für alle Anregungen besonders für die zu der vorliegenden Arbeit von Herzen dankbar.